

ANÁLISIS DE LOS DISTINTOS MÉTODOS PARA LA
EVALUACION DE PACIENTES CANDIDATOS A TERAPIA
DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA . ROL DE LA
MEDICINA NUCLEAR Y NUESTRA EXPERIENCIA CON
VENTRICULOGRAFÍA RADIOISOTÓPICA EN EL
HOSPITAL ITALIANO DE LA PLATA

Dr. Guillermo M. Salazar₁

Dr. Jorge Camilletti₂(Director de Trabajo)

1. RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA. HOSPITAL ITALIANO DE LA PLATA

2. SECCIÓN DE MEDICINA NUCLEAR. HOSPITAL ITALIANO DE LA PLATA

Año 2013

ANÁLISIS DE LOS DISTINTOS MÉTODOS PARA LA EVALUACION DE PACIENTES CANDIDATOS A TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA . ROL DE LA MEDICINA NUCLEAR Y NUESTRA EXPERIENCIA CON VENTRICULOGRAFÍA RADIOISOTÓPICA EN EL HOSPITAL ITALIANO DE LA PLATA

Introducción

La desincronización del ventrículo izquierdo (VI) tiene una importancia creciente en la evaluación y manejo de pacientes con disfunción sistólica del VI. Mejorías en el estado clínico , remodelado del VI y en la supervivencia han sido demostradas con el uso de la Terapia de Resincornizacion Cardiaca (TRC). La selección actual de pacientes para TRC incluyen disfunción sistólica severa del VI, síntomas graves de insuficiencia cardiaca (IC) y desincronia eléctrica en el electrocardiograma (complejo QRS ancho)⁽¹⁻⁴⁾.

La TRC está aprobada para el tratamiento de pacientes con IC con síntomas Clase Funcional (CF) III-IV New York Heart Association (NYHA) , fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor al 35% y electrocardiograma con ritmo sinusal y complejo QRS con duración mayor a 120 milisegundos para reducir el riesgo de muerte prematura y hospitalización por IC ⁽⁷⁻⁹⁾.

Muchos estudios mostraron mejoría en la calidad de vida, CF, capacidad de ejercicio y FEVI con la TRC, adicionada al tratamiento médico optimo.

Usando los criterios estándares para la selección de pacientes para TRC, 30 a 40 % de ellos no presentan los beneficios de dicha terapia. Una hipótesis para explicar esta observación es que la duración del complejo QRS (cuanto mayor duración presenta , mayor disincronía eléctrica tiene) no refleja el grado de desincronización mecánica del VI ⁽⁵⁻⁹⁾.

Se ha visto que la presencia de desincronización mecánica es mejor predictor de respuesta efectiva al tratamiento con TRC. Por lo tanto se dirigieron esfuerzos en mejorar la selección de pacientes para TRC, haciendo más precisa la definición de desincronización mecánica del VI. Estos esfuerzos fueron orientados primero en los avances de las técnicas imágenes de ultrasonido, de resonancia magnética nuclear y de medicina nuclear.

A continuación , pasaremos a detallar estos métodos .

- **Ecocardiografía y detección de disincronía**

- 1. *Parámetros globales de asincronía intraventricular*

La asincronía intraventricular tiene como consecuencia un retraso en el comienzo de la apertura aórtica y una disminución del tiempo de llenado mitral. Basándose en ello, se han propuesto como índices de asincronía un tiempo entre el comienzo del complejo QRS y el comienzo de la eyección aórtica > 140 ms (fig. 1) y un tiempo de llenado mitral $< 40\%$ de la duración del ciclo cardíaco. Este último índice depende más de la asincronía AV⁽¹⁰⁾. Su ventaja es que son parámetros de asincronía fácilmente determinables, pero dan una información muy indirecta de ésta, no localizan ni cuantifican los segmentos asincrónicos y, sobre todo, no hay información que nos indique que estos parámetros seleccionan de manera adecuada a los pacientes que responderán a la terapia de resincronización.

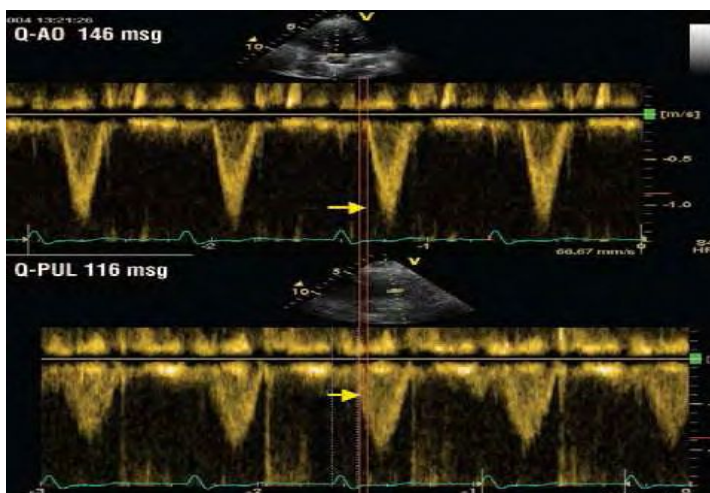


Fig. 1. Determinación de la asincronía intraventricular mediante el retraso del flujo aórtico y de la asincronía interventricular mediante la diferencia entre la apertura aórtica y la pulmonar. Arriba: Q-Ao: comienzo del QRS hasta el comienzo del flujo aórtico; Abajo: Q-Pulm.: comienzo del QRS hasta comienzo del flujo pulmonar. Este paciente no tiene datos de asincronía. Q-Ao: 146 ms; Q-Pulm. 116 ms; (Q-Ao)-(Q-Pulm.): 30 ms.

- 2. *Parámetros en modo M*

Un parámetro sencillo para demostrar la asincronía intraventricular es el propuesto por Pitzalis et al⁽¹¹⁾; estos autores utilizaron la proyección paraesternal, y midieron el retraso entre el pico de desplazamiento posterior del septo y el pico de desplazamiento anterior de la pared posterior (fig. 2). Un valor > 130 ms es indicativo de asincronía y

predice un remodelado inverso tras la terapia de resincronización, con un valor predictivo positivo del 80%. Posteriormente se publicó un estudio de 60 casos con el mismo método, en el que se obtuvo una sensibilidad del 91% y una especificidad del 78% para predecir un incremento del 5% de la FEV₍₁₂₎.

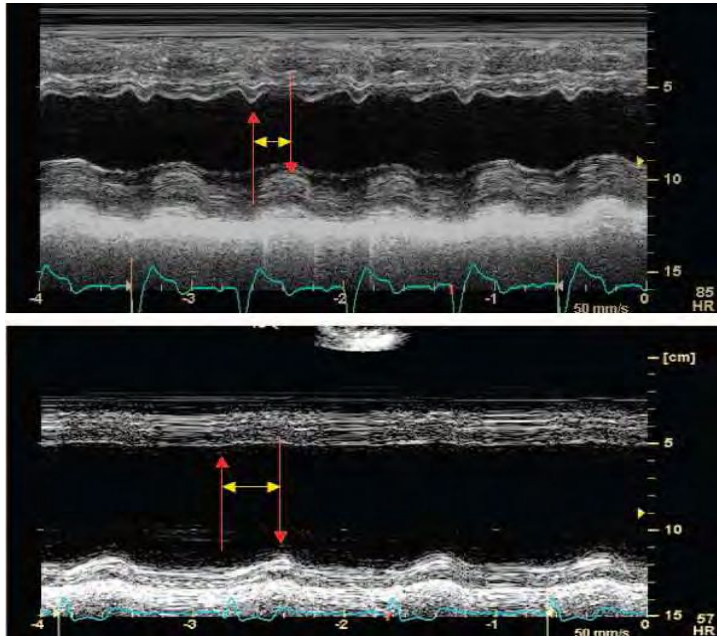


Fig. 2. Medida de la asincronía intraventricular por modo M. Desde proyección paraesternal se registra el modo M en los músculos papilares. El cálculo de retraso septal-posterior se obtiene midiendo el intervalo más corto entre el máximo desplazamiento posterior del septo y el máximo desplazamiento anterior de la pared posterior. A: paciente con asincronía, tiempo de 140 ms. B: paciente con asincronía en el que hay más dificultad para determinar este parámetro debido a la mínima motilidad del septo.

Al igual que los anteriores métodos, su ventaja es su sencillez, pero al analizar sólo 2 segmentos, tiene una visión limitada de la asincronía ⁽¹¹⁾. Tampoco cuantifica cuánto miocardio hay asincrónico. Otra limitación importante del método es que en muchas ocasiones no es posible delimitar el movimiento máximo septal, por lo que es inaplicable. Esto ocurre sobre todo en presencia de infarto anteroseptal. El primer estudio de Pitzalis et al ⁽¹⁴⁾ se hizo en una muestra en la que sólo había 4 pacientes con cardiopatía isquémica, por lo que se criticó la posibilidad de extrapolar sus resultados a la población isquémica. Sin embargo, en su segunda publicación se incluyó a un mayor número de pacientes con cardiopatía isquémica (n = 22), manteniendo buenos resultados.

3. Parámetros 2D (bidimensional)

No hay que olvidar que la impresión visual da una idea inicial de posible asincronía en la eco 2D. Sin embargo, parece lógico intentar cuantificar el grado de asincronía. Breithardt y col ⁽¹³⁾ y Kawaguchi y col ⁽¹⁴⁾ utilizaron una metodología diferente, pero valorando el retraso de contractilidad entre la cara lateral y la septal desde una proyección de 4 cámaras apical. Ambos métodos, aunque atractivos, son muy laboriosos, sólo permiten observar 2 caras del VI y no hay información suficiente que los valide para seleccionar a los pacientes respondedores.

4. *Parámetros de Doppler tisular (DTI)*

Entre todos los parámetros empleados para evaluar la asincronía, los basados en la imagen de DTI son los más ampliamente utilizados. El más estudiado es la diferencia o variación en el tiempo de la velocidad pico entre la pared septal y la pared lateral ^(15,16) (figs. 3 y 4), aunque otros grupos estudian la máxima diferencia de tiempo entre 3, 4, 5, 6, o 12 segmentos). Yu y col ⁽¹⁷⁾ también estiman la desviación estándar (DE) de los valores del tiempo en que ocurre la velocidad pico en 12 segmentos (6 basales y 6 mediales). Dentro de los trabajos que analizan 2 volúmenes de muestra en el DTI, una en septo basal y otra lateral, los más representativos son los de Bax et al ⁽¹⁸⁾, que han encontrado que el 76% de los pacientes en los que mejoraba la FEVI tras la resincronización tenía un retraso mayor 60 milisegundos, mientras que sólo lo tenía el 12,5% de los que no mejoraban. Recientemente, los mismos autores han estudiado a 85 pacientes en los que han analizado 4 segmentos (anterior, septal, lateral y posterior). Consideraron la diferencia máxima de tiempo entre las velocidades pico de los 4 segmentos. Un valor mayor a 65 milisegundos tenía una sensibilidad y especificidad del 92% para predecir el remodelado inverso ⁽¹⁹⁾. Es un método sencillo y rápido que detecta a los respondedores, identifica la asincronía y la cuantifica en el tiempo. Al analizar un número reducido de segmentos, es difícil que se localice el área de máxima asincronía y tampoco puede cuantificarla en el espacio. Para solucionar este problema hay que analizar un mayor número de segmentos. Esto lo han hecho Yu y col ^(15,16) analizando 12 segmentos: 6 segmentos basales y 6 mediales. Estos autores valoraron la asincronía como la desviación estándar (DE) del tiempo desde el comienzo del complejo QRS a la velocidad pico de los 12 segmentos (fig. 5). En un primer estudio ⁽²⁰⁾, una DE mayor a 32,6 milisegundos separaba totalmente a los respondedores de los no respondedores. En un estudio posterior con 56 pacientes en el que se compararon 18 métodos para valorar asincronía, éste era el mejor predictor de remodelado inverso, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 78%. Al analizar un mayor número de segmentos mejora la valoración espacial de la asincronía, pero aumentan la complejidad y el tiempo de estudio. En el estudio de Yu y col ⁽¹⁷⁾, el índice de sincronía era superior que el de los demás parámetros, pero si comparamos sus resultados con los de Bax et al ⁽²¹⁾ al analizar 85 pacientes, persiste la duda de si el estudio de sólo 2 o 4 segmentos es suficiente para un adecuado análisis.

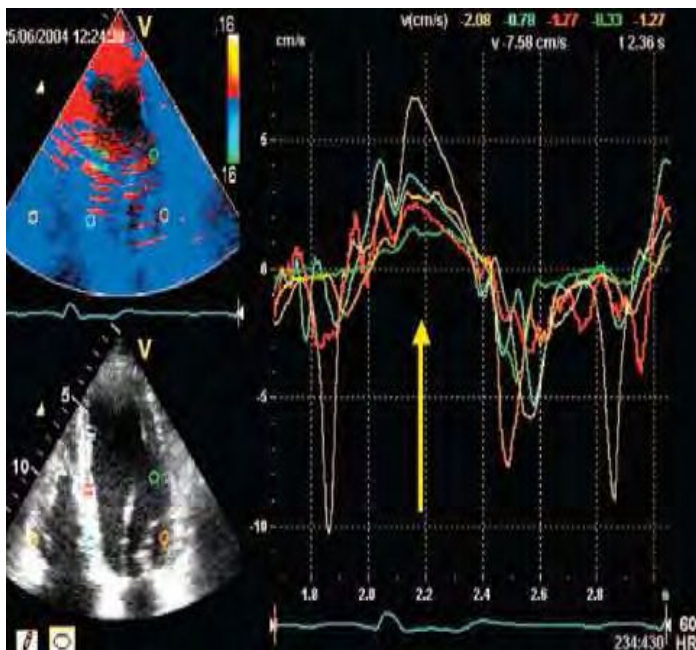


Fig 3. Estudio de asincronía con análisis de velocidades del Doppler tisular (DTI). Doppler tisular en una proyección de 4 cámaras apical de un paciente con disfunción ventricular leve sin datos de asincronía.

Se analiza la curva de velocidades en el ventrículo derecho y en 4 puntos de ventrículo izquierdo: base de septo y de cara lateral y segmento medio de septo y cara lateral. Las velocidades pico sistólicas de todos los segmentos se agrupan en el tiempo, indicando ausencia de asincronía en sístole.

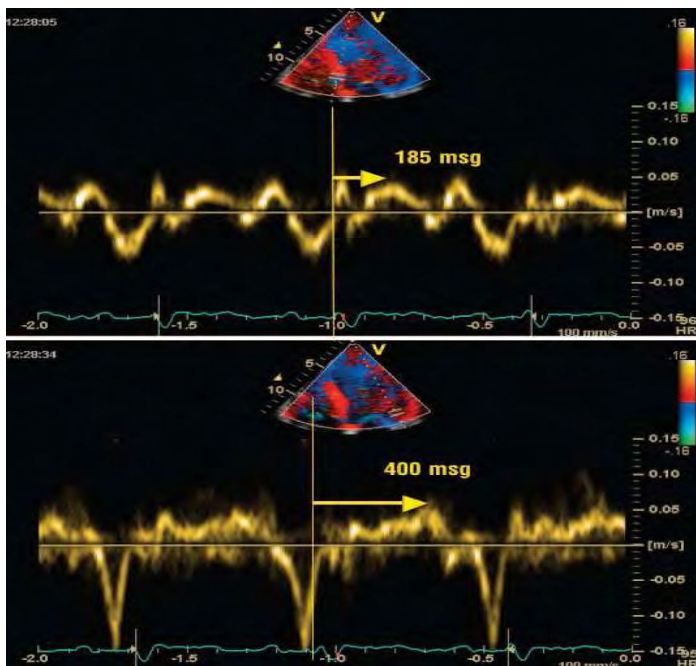


Fig. 4. Valoración de la asincronía intraventricular mediante la determinación del intervalo de tiempo entre la velocidad pico del Doppler tisular (DTI) en el septo basal y la velocidad pico del DTI en la cara lateral basal. La diferencia entre el segmento lateral y el septal es de 215 ms, > 60 ms y, por tanto, indicativa de asincronía con datos de recuperabilidad tras la resincronización

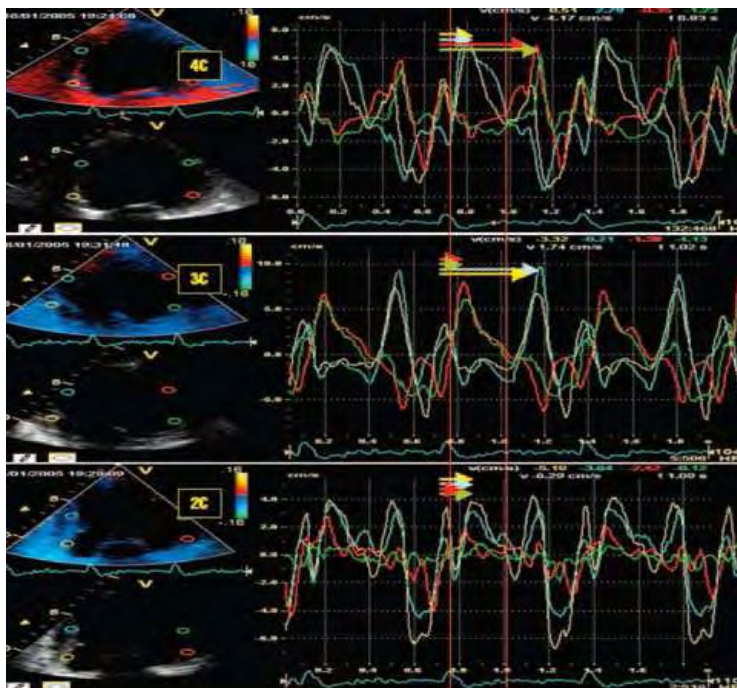


Fig. 5. Análisis de la asincronía intraventricular en 12 segmentos (6 basales y 6 mediales) en proyección de 4 cámaras (4C), 3 cámaras (3C) y 2 cámaras (2C). En 4C los picos de velocidad de los segmentos septales (azul y amarillo) ocurren a su tiempo. Las velocidades de los segmentos laterales (azul y amarillo) son negativas en dicho tiempo y su pico de velocidad ocurre tardíamente, a 400 milisegundos del complejo QRS. En 2C los picos de velocidad de los segmentos anteriores (rojo y verde) ocurren a su tiempo. Las velocidades de los segmentos posteriores (azul y amarillo) son negativas en dicho momento y su pico de velocidad ocurre tardíamente, también a unos 400 milisegundos del complejo QRS. En 3C los picos de velocidad de los 4 ocurren a su tiempo, aunque los segmentos posteriores vuelven a tener un pico de velocidad postsistólica. El tiempo medio de los 12 segmentos es de 153 milisegundos, pero con una gran desviación estándar de 127 milisegundos, indicativo de asincronía con datos de recuperabilidad.

2C: 2 cámaras; 3C: 3 cámaras. 4C: 4 cámaras.

5. *Parámetros derivados del DTI. Strain rate (SR), contracción postsistólica (CPS) y tissue tracking (TT)*

Una limitación que se opone a la utilización aislada de las velocidades del DTI es que no permite diferenciar el desplazamiento pasivo de la contracción. Hay que tener en cuenta que una gran proporción de pacientes candidatos a resincronización presenta cardiopatía isquémica, con áreas de necrosis y, por lo tanto, acinesia. El SR, derivado de los estudios de DTI, permite solucionar este problema al valorar el grado de deformación miocárdica durante la sístole, diferenciando la contracción del desplazamiento pasivo (fig. 6). Estudios preliminares, como el de Breithardt y col (22), demostraron diferencias en el SR de cara lateral y septal y que estas alteraciones se normalizaban tras la resincronización (23). Sin embargo, Yu y col compararon índices derivados del SR con índices DTI, y aunque el SR desde un punto de vista teórico debe ser mejor, sus resultados no mejoraban los datos obtenidos con DTI (17). Los autores atribuyen este hecho a una mayor variabilidad interobservador e intraobservador de esta técnica. Otro método al que se ha prestado gran interés es el estudio de las CPS, entendidas como las que se mantienen en el tiempo de relajación isovolumétrica e incluso la diástole (fig. 6). Sogaard y col (24) consideran segmentos con contracción postsistólica a los que se desplazaban tardíamente con TT,

confirmando que se producía acortamiento real con SR. Cuanto mayor sea número de segmentos basales con CPS, mayor eficacia de resincronización se podrá esperar. Es un método complejo que tiene su principal limitación en los pacientes con cardiopatía isquémica , ya que se sabe que las contracciones retrasadas ocurren en condiciones de isquemia , hibernación y aturdimiento. Para Yu y col ⁽¹⁷⁾ , este método está limitado a los pacientes no isquémicos. Sun y col ⁽²⁵⁾ utilizaron el TT espectral y mostraron que la diferencia de tiempo entre el máximo desplazamiento sistólico de 4 segmentos basales disminuía tras la estimulación del VI y biventricular (fig. 6). Gorcasn y col ⁽²⁶⁾ utilizaron el *tissue synchronization imaging* (TSI) como método para detectar a los pacientes con asincronía (fig. 7).

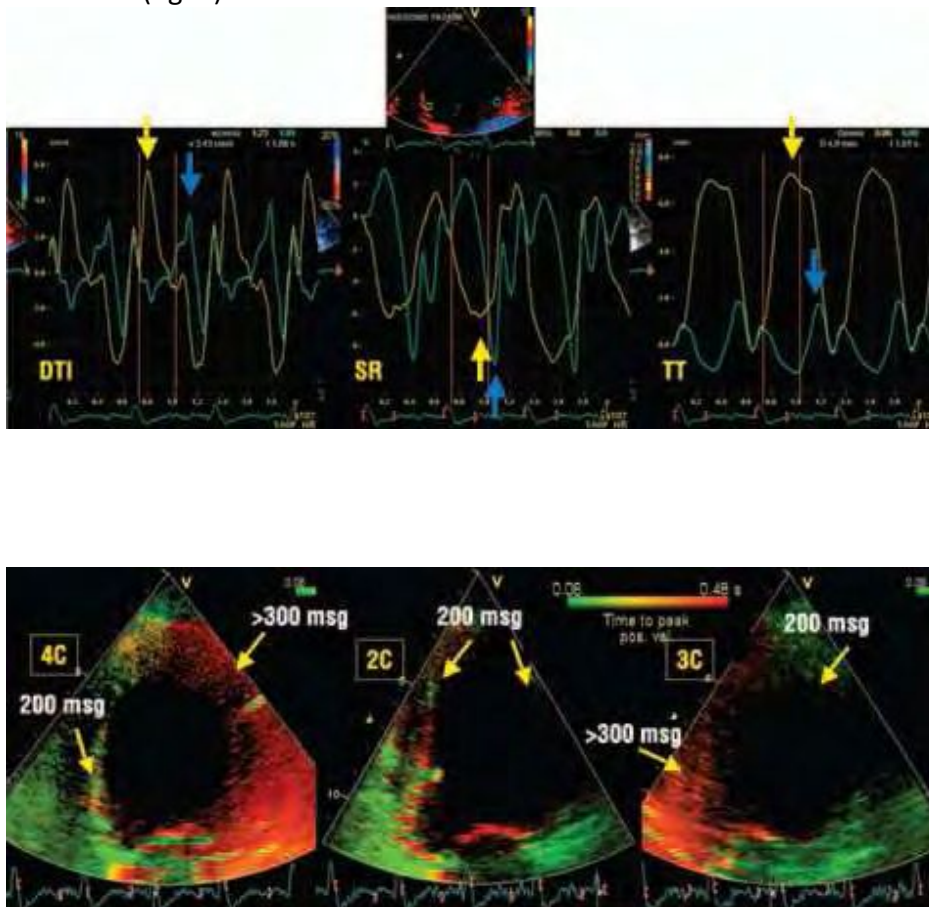


Fig. 7. Estudio de asincronía mediante TSI. Este método representa codificado en color, en imagen 2D (bidimensional), el tiempo hasta el pico de velocidad del Doppler tisular. Cuando las contracciones segmentarias se producen a un tiempo normal (más o menos los primeros 200 ms), se codifican en verde. Si el pico de velocidad se produce tardíamente se codifican en rojo. El paciente de la imagen muestra codificados en rojo todos los segmentos laterales y posteriores, en verde los segmentos anteriores y septales, mientras que los inferiores son dudosos. Se puede decir que tiene un tiempo de velocidad pico retrasado en los segmentos posterolaterales.

6. Ecocardiografía tridimensional (3D)

La ecocardiografía tridimensional tiene todas las características para ser la herramienta fundamental en el análisis de la asincronía mecánica. Permite analizar todos los segmentos, con lo que puede localizar perfectamente el lugar más retrasado y cuantificar el área asincrónica (fig. 8). Estudia todo el corazón de manera simultánea, a diferencia de las otras técnicas que estudian cada plano en latidos diferentes, lo que puede repercutir en los tiempos medidos. Permite cuantificar mejor el retraso temporal. Sus limitaciones actuales radican en la escasa disponibilidad y la falta de estudios que validen el método. Si los estudios de ecocardiografía tridimensional se basan en la técnica DTI, estarán limitados porque sólo detectarán el desplazamiento longitudinal y no los otros componentes ni confirmarán la presencia de contracción. Para ello serían más útiles las técnicas basadas en SR. Actualmente se está trabajando en técnicas de ecocardiografía tridimensional basadas en SR anatómico.

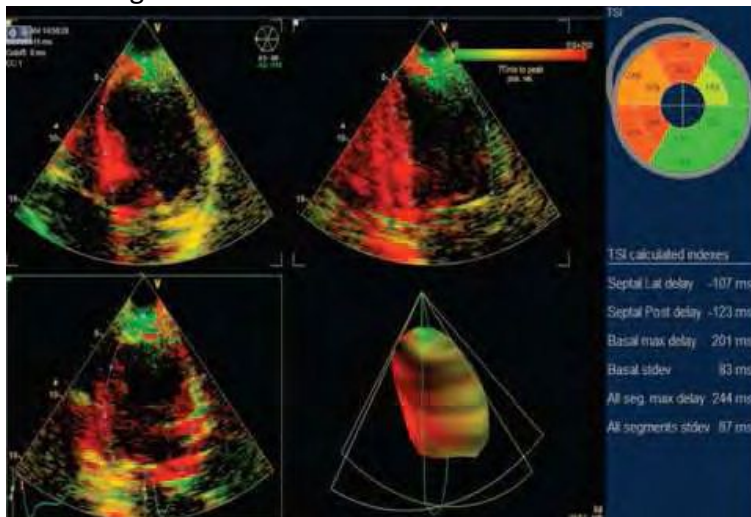


Fig. 8. Estudio de resincronización mediante ecocardiografía 3D (tridimensional) basada en tissue synchronization imaging (TSI). La 3D tridimensional permite una apreciación rápida y sencilla de los segmentos con contracción retrasada, que están codificados en rojo. Se puede representar en formato de «ojo de buey» en una segmentación habitual de 12 segmentos basales y mediales con los tiempos de retraso relativo para cada segmento y los índices de asincronía.

Las variables ecocardiograficas mas usadas se encuentran en la Tabla 1. (27)

| |
|--|
| Modo M |
| <ul style="list-style-type: none"> Retraso de la motilidad septal con respecto a la motilidad de pared posterior >130 ms |
| Doppler Tisular |
| <ul style="list-style-type: none"> Retraso del tiempo de pico sistólico de 6 segmentos basales > 110 ms Retraso de la pared septal con respecto a la lateral en el tiempo de pico sistólico > 30-65 ms Desvio standard de tiempo de pico sistólico de 12 segmentos basales y medioventriculares > 31-34 ms |
| Ecocardiografia 3D |
| <ul style="list-style-type: none"> Desvio standard del tiempo de volumen minimo de 16 segmentos ventriculares > 8,3 % |

Tabla 1.

La mayoría de los estudios que evaluaron el uso de la ecocardiografía para predecir a los pacientes respondedores a TRC han implicado un bajo número de pacientes. El estudio PROSPECT (the Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy Trial) fue el primer gran estudio multicéntrico, prospectivo que evaluó el uso de la ecocardiografía para predecir respuesta a TRC. Este estudio demostró que las mediciones ecocardiográficas individuales de disincronía ofrecen poco a la predicción de la respuesta, eso debido a la gran variabilidad de medición entre los laboratorios de ecocardiografía⁽²⁸⁾.

• **Resonancia Magnética Nuclear Cardiovascular y detección de disincronía**

Las imágenes de resonancia magnética cardiovascular (RMC) también han sido utilizadas para evaluar la sincronía de contracción ventricular. Tienen la ventaja de cuantificar la función sistólica del VI, caracterización de la escara necrótica, detección de viabilidad y predecir la morbilidad y mortalidad de los pacientes sometidos a una TRC⁽²⁹⁾. En RMC se ha propuesto una modalidad de adquisición que utiliza etiquetas (*tagging*) no físicas dentro del miocardio al manipular la magnetización del tejido utilizando una codificación de pulsos especiales⁽³⁰⁾. Estas marcas aparecen en las imágenes adquiridas como líneas negras que se mueven junto con el segmento miocárdico al que se encuentran ligadas. La figura 9.A ilustra la serie de imágenes durante la sístole y la diástole con las marcas que permiten seguir el movimiento de los segmentos miocárdicos. La figura 9.B ilustra las direcciones principales de la deformación miocárdica (circunferencial, radial y longitudinal) que permiten cuantificar la deformidad de los segmentos miocárdicos. En la figura 9. C se ilustra la evolución temporal, mediante mapas tridimensionales, de la activación electromecánica.

El análisis del movimiento relativo de estas marcas en todo el ciclo cardíaco es utilizado para evaluar la deformidad miocárdica. Esta técnica de análisis permite generar mapas de la activación eléctrica y mecánica en 4 dimensiones (fig 9.C.) sugiriendo nuevos criterios para detectar la presencia de disfunción ventricular y monitorear su progresión y tratamiento. Ofrece ventajas en la resolución espacial e incorpora la capacidad de adquirir imágenes de 3 dimensiones (3D).

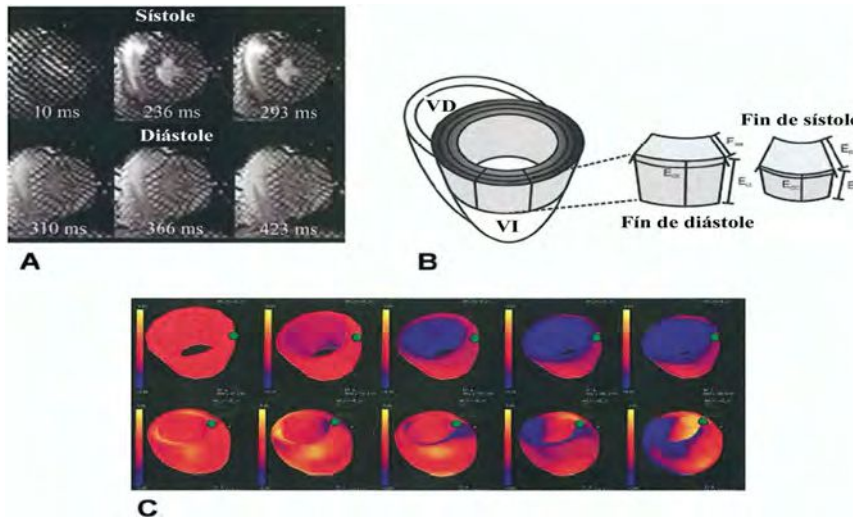


Fig. 9: Conjunto de imágenes durante la sístole y la diástole con las marcas que permiten seguir el movimiento de los segmentos miocárdicos (A). Principales direcciones de la deformación miocárdica: circunferencial (Ecc), radial (Erc) y longitudinal (Erl) (B). Mapas de la evolución temporal de la activación electromecánica (C) en donde el color indica el tiempo de contracción

Kim y col ⁽³¹⁾ reportaron que la ubicación de la escara en un segmento miocárdico dado (principalmente en cara lateral) y la extensión (compromiso transmural mayor al 50%) es un fuerte predictor de ausencia de remodelado reverso como respuesta a TRC. Aún así, en un análisis multivariante se comprobó que sólo la presencia de disincronía puede predecir una respuesta aguda a TRC ⁽³²⁾. En una comparación entre DTI y RMC, la información sobre el retraso de la contracción desde la región septal a la lateral del VI mostraron buena correlación entre las dos modalidades ⁽³³⁾. Recientemente, la detección de disincronía con RMC fue implementada usando vistas de eje corto del VI. A partir del análisis del acortamiento radial de los segmentos de la pared se realizan mapas polares e índices de sincronización, presentando una correlación intra-y interobservador de 0,99 y 0,98 respectivamente (Fig. 10)

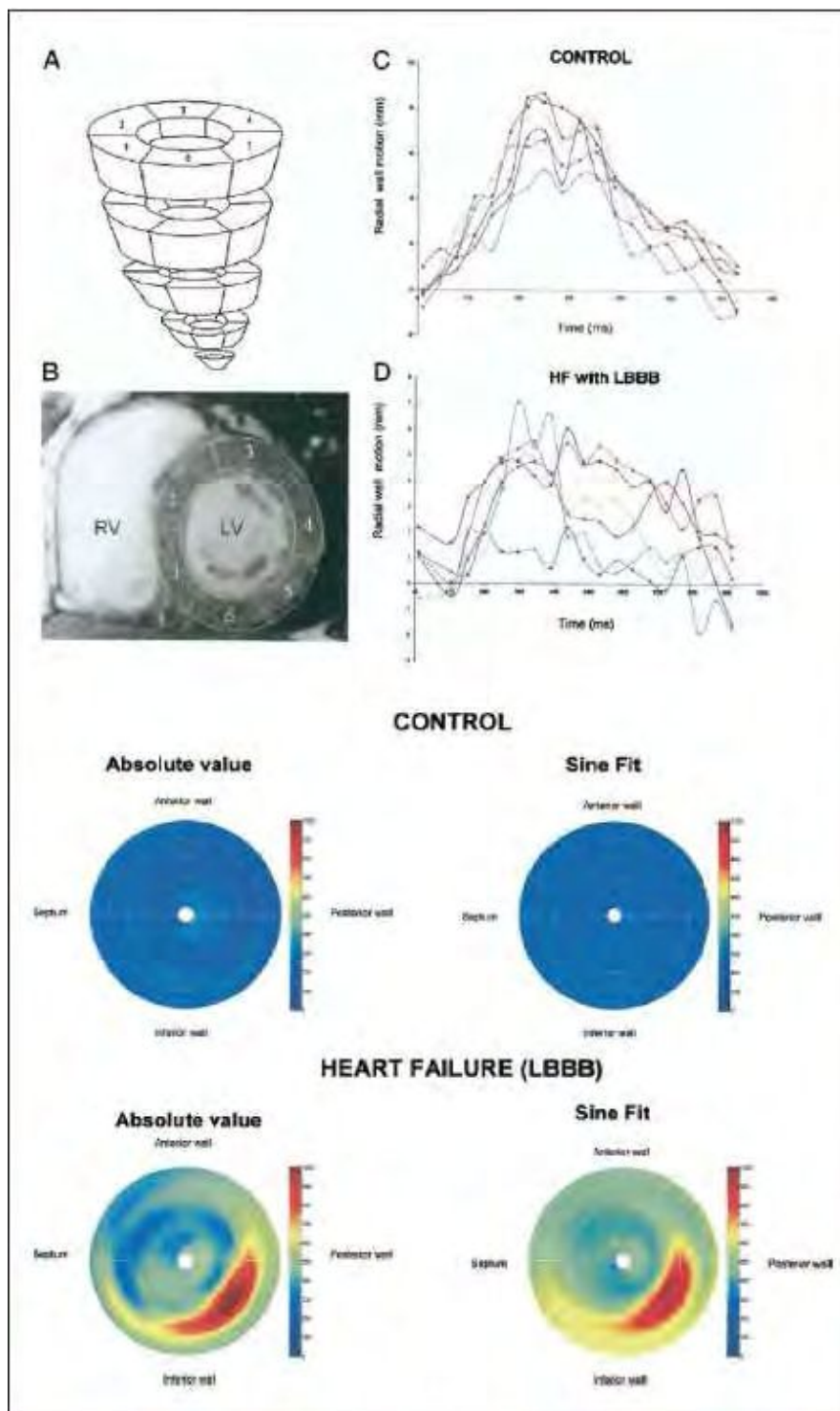


Fig. 10 Arriba: detección de disincronía con RMN.

A División axial y en segmentos del VI.
B. Segmentación en eje corto del VI.

Más abajo: representación de la motilidad radial de los segmentos del VI durante e ciclo cardíaco en un paciente control (C) y en otro con IC y BRIHH(D)

Mapa polar en la figura de abajo. Notar la contracción tardía de la pared inferoposterior en un paciente con IC y BRIHH.

Un punto de corte de 40 milisegundos de retraso en la contractilidad tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100% para discriminar entre pacientes normales e insuficiencia cardíaca con complejo QRS menor de 120 milisegundos, 120 milisegundos a 149 milisegundos y 150 milisegundos o más . Durante un seguimiento durante 764 días , los pacientes que presentaban una RMN con un retraso de 110 milisegundos o mayor tenían 5 veces más probabilidad de morir de cualquier causa o ser hospitalizados por IC , y 19 veces más probabilidades de morir por causa cardiovascular que aquellos con un retraso menor a 110 milisegundos .

Claramente la cuantificación y localización de la escara tisular influye en el resultado del remodelado reverso con TRC . Estudios realizados diseñados con pequeño número de pacientes han generado resultados interesantes . Bleeker y col. ⁽³⁴⁾ sugirieron la importancia que tienen las escaras en la pared posterolateral , prediciendo la falta de respuesta a TRC en 40 pacientes . Sin embargo , White y col. ⁽³⁵⁾ demostraron , en un estudio realizado en 27 pacientes , que un área necrótica menor al 15 % del total del VI (incluyendo una escara septal menor al 40%) son predictores de una adecuada respuesta a TRC.

Sin embargo, el procesamiento de las imágenes consume una gran cantidad de tiempo en la rutina práctica clínica; además de que se encuentra limitada la disponibilidad de un método completamente automático. Su disponibilidad es baja en nuestro medio , a lo igual que el software requerido para estudios cardíacos . Así también, el seguimiento de pacientes con diferentes tipos de marcapasos y/o resincronizadores no es del todo factible debido a las potenciales consecuencias adversas surgidas del uso de estos dispositivos en un campo magnético , por lo que su uso es limitado.

• **Medicina Nuclear y detección de disincronía mecánica**

En adición a las técnicas anteriormente comentadas , un método novedoso para cuantificar la disincronía mecánica del VI ha sido reportado usando análisis de fase de imagen a través de dos abordajes con medicina nuclear : uno es el estudio de imagen de perfusión miocárdica (IPM) por emisión gatillada de protón simple por tomografía computada (SPECT gatillado). El otro, es el análisis gatillado del pool sanguíneo , conocido como ventriculografía radiosotópica en equilibrio (VRIE). Ambos abordajes derivan del análisis de la primera armónica de Fourier sobre las variaciones de la actividad ,tanto de la pared miocárdica , como del pool sanguíneo del VI. El análisis de fase , se

refiere a la temporalidad de estas variaciones con respecto al ciclo cardíaco, desde 0º a 360º ⁽³⁶⁾, midiendo la homogeneidad de la contracción del VI (sincronía).

El ancho de banda del histograma de fase representa el rango de fase con el que el 95% del miocardio se empieza a contraer. La desviación de la distribución de fase describe la simetría del histograma. A medida que aumenta el desvío standard de la fase, mayor es la disincronía.

Para el abordaje con IPM, el histograma de fase normal es estrecho con un pico alto. Un mapa polar puede realizarse luego del análisis 3-D de los segmentos del VI, donde es posible detectar y ubicar en el espacio ventricular defectos de perfusión, tanto escaras necróticas como ausencia de viabilidad.

La VRIE usa el pool sanguíneo marcado con el radiotrazador Tecnecio 99 asociado a pirofosfato estañoso, lo que permite visualizar la homogeneidad de la contractilidad miocárdica relacionada con el volumen de sangre eyectado en cada sístole y referido en un histograma de fase.

Ahora en el próximo apartado nos detenderemos a describir el método de ventriculografía radioisotópica en equilibrio que es el método de base elegido por nuestro servicio de Medicina Nuclear para estudiar la disincronía mecánica en pacientes con IC y bloqueo de rama izquierda del Haz de His (BRIHH).

****Ventriculografía radioisotópica en equilibrio (VRIE).***

La VRIE es un conjunto de imágenes, o *frames*, que representan la distribución espacial de un radiofármaco (generalmente tecnecio 99 unido a los eritrocitos del paciente), en un instante específico del ciclo cardíaco, y relaciona la intensidad de los píxeles con el volumen ventricular. La figura 11.A muestra los 16 *frames* por ciclo cardíaco de los que está compuesta la VRIE planar, adquirida en la proyección oblicua anterior izquierda; además, se ilustra la definición de las cavidades ventriculares durante el final de la diástole y de la sístole respectivamente. La figura 11.B ilustra una representación esquemática de la anatomía cardíaca normal, y la figura 11.C ilustra la segmentación en eje corto del VI ⁽³⁷⁾.

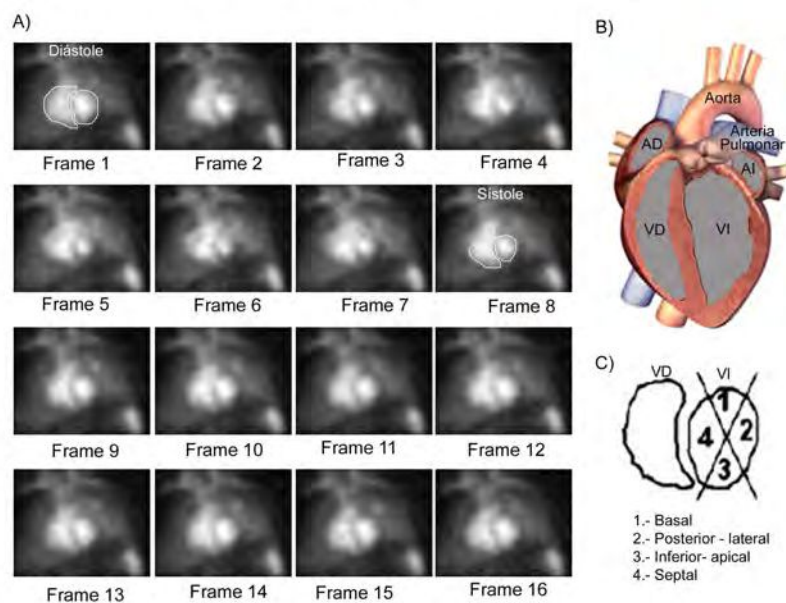


Fig 11: A) Ejemplo de un estudio de VRIE planar con 16 *frames* por ciclo cardíaco en la proyección que mejor define las cavidades ventriculares (oblicua anterior izquierda). Se ilustra la segmentación manual de las cavidades ventriculares durante el final de la diástole y de la sístole respectivamente. B) Esquema de la anatomía cardíaca normal (AD= aurícula derecha, AI= aurícula izquierda, VD= ventrículo derecho y VI= ventrículo izquierdo). C) Nomenclatura establecida para las paredes del VI en esta proyección

La proyección oblicua anterior izquierda es la proyección de adquisición que frecuentemente se utiliza para la evaluación de la función ventricular. Dicha proyección permite una clara definición tanto del ventrículo derecho como del izquierdo, con una evidente separación de ambas definida por el septum interventricular.

- *Radiofármaco*

Para la realización del estudio deben utilizarse radiofármacos que no se difundan fuera del espacio vascular. Esta condición la cumplen diferentes radiofármacos como son los hematíes marcados con Tc-99m (pertechnetato de tecnecio-99 meta estable). El marcaje de eritrocitos se puede realizar mediante las técnicas *in vivo*, *in vitro* o *in vivo/in vitro* (37).

1. La técnica *in vivo* consiste en la inyección de pirofosfatos (pirofosfato estañoso) por vía intravenosa, los cuales después de circular en el organismo durante 30 minutos logra la unión del ion estañoso con los glóbulos rojos del paciente. Posterior a los 30 minutos, los glóbulos rojos son marcados mediante la administración intravenosa de 30 a 35 mili Curies (mCi) de Tc-99m, el cual se distribuye en forma uniforme por todo el volumen sanguíneo. La mayor desventaja de esta técnica es que tiene una eficiencia de marcado generalmente baja y variable, debido a que la incorporación del ion estañoso a la célula es insuficiente, o a una baja concentración de hemoglobina o un hematocrito bajo.

2. La técnica *in vitro* debe ser realizada bajo estrictas condiciones de asepsia y con una unidad de flujo laminar para el marcaje de eritrocitos. Se extrae un volumen de 1 a 10 ml

de sangre , anticoagulada con heparina, y es incubada con pirofosfato estañoso por 5 a 10 minutos en un vial cerrado para evitar la exposición al oxígeno atmosférico. En la práctica clínica se utiliza citrato estañoso ya empaquetado denominando kit Ultratagc . Posterior a la incubación , las células son separadas por centrifugación para remover el plasma , y los eritrocitos son incubados con Tc-99m por 5 a 20 minutos. Si se utiliza el kit Ultratagc , el proceso de centrifugación no es necesario. Esta técnica tiene una alta eficiencia y estabilidad en el marcado de los eritrocitos.

3. La técnica *in vivo/in vitro* consiste en administrar vía intravenosa el agente estañoso. Después de transcurridos de 15 a 20 minutos , se extraen de 3 a 10 ml de sangre con una jeringa sellada la cual contiene heparina como medio anticoagulante y la cantidad requerida de Tc-99m. La sangre es incubada con el Tc-99m por un tiempo de 10 a 20 minutos y posteriormente reinyectada al paciente. Esta técnica también tiene una alta eficiencia y estabilidad en el marcado.

- *Adquisición*

Para la adquisición de las imágenes se utiliza una gama cámara, la cual permite detectar la radiación gama que proviene del radiofármaco inyectado al paciente. El detector de la gamacámara está constituido esencialmente de un colimador que permite el paso únicamente de la radiación que incide en un ángulo perpendicular al detector, de tal forma que se reduce la contribución de radiación dispersa del tejido que no contiene información espacial útil. Posteriormente la radiación pasa a un cristal de centelleo el cual se encarga de convertir la energía de los fotones en fotones que tienen definida su energía dentro del espectro visible, los cuales al pasar por una ventana transparente son dirigidos hacia un el fotocatodo de un tubo fotomultiplicador. El tubo fotomultiplicador se encarga de convertir el fotón , emitido por el cristal , en un pulso de corriente eléctrica , con magnitud proporcional a la energía del fotón inicialmente detectado (Fig.12)

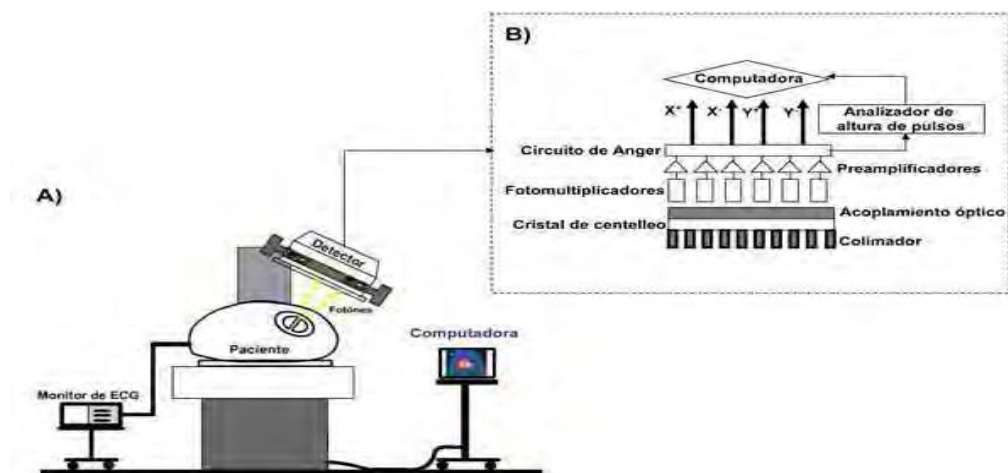


Fig. 12: Esquema del sistema de adquisición de imágenes de VRIE (A), y componentes básicos del detector (B).

La adquisición de las imágenes está sincronizada con la onda R del ECG, colocando el detector de la gama cámara sobre el área precordial del paciente, en posición oblicua anterior izquierda (OAI), entre 30° y 45°, la cual proporciona y facilita una mejor visualización del septum interventricular y una buena separación de ambos ventrículos. La matriz de adquisición comúnmente utilizada es la de 64 x 64 píxeles, con un factor de ampliación de la imagen en la adquisición suficiente para visualizar y centrar el corazón en el campo de visión del detector, aislando el resto de estructuras orgánicas, como el hígado y el bazo.

La resolución temporal del estudio está en función del número de imágenes en que se divide el ciclo cardíaco (16 a 32 imágenes); lo que abarca el intervalo de tiempo entre cada onda R de la señal electrocardiográfica. La adquisición de las imágenes sincronizada con la onda R del ECG permite sumar ordenadamente la actividad de un número determinado de ciclos cardíacos y construir el conjunto de imágenes que representan un instante específico del ciclo cardíaco. Como la duración de los ciclos cardíacos no es constante, deben predefinirse los criterios de selección de los latidos en función de la frecuencia cardíaca del sujeto (en general con una ventana de adquisición del promedio de la frecuencia cardíaca con una tolerancia del 10%). La adquisición de las imágenes (Fig.13) sincronizadas con la señal de ECG puede ser realizada en tres diferentes formas (37):

A) La onda R del ECG es la señal que indica el inicio de adquisición de las cuentas, las cuáles son distribuidas en intervalos de tiempo definidos por la duración del ciclo cardíaco promedio, dividido por el número de frames requeridos. Los primeros intervalos (correspondientes a la sístole) son relativamente exactos, mientras que los últimos (diástole) pierden su exactitud debido a los cambios en la duración de los ciclos cardíacos.

B) La onda R del siguiente ciclo cardíaco es el punto de referencia , mientras que las cuentas son distribuidas en intervalos de manera retrospectiva en el tiempo. En este modo, los intervalos durante la diástole tienen mayor exactitud que los correspondientes a la sístole.

C) En el modo de tiempo variable la longitud de cada intervalo puede ser calculada individualmente por cada ciclo cardíaco. Este esquema de sincronización permite mayor exactitud en las fases de diástole y sístole respectivamente; sin embargo, es raramente accesible en los sistemas comerciales.

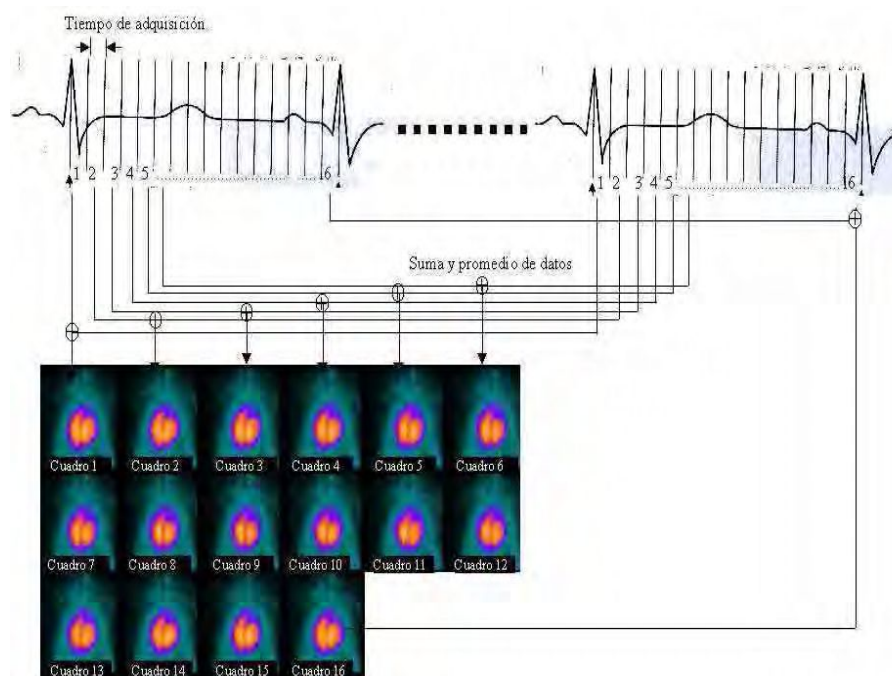


Fig.13: Principio de adquisición de la ventriculografía radioisotópica en equilibrio. El intervalo de tiempo entre cada onda R de la señal electrocardiográfica es dividido en 16 segmentos iguales. Los datos de la imagen son adquiridos por cada intervalo de tiempo en múltiples ciclos cardíacos y las 16 imágenes resultantes son la suma y el promedio de todos los datos por cada intervalo de tiempo.

La finalización de la adquisición puede ser programada por el número de ciclos cardíacos adquiridos , por el número de *cuentas* totales , o por tiempo. El criterio que asegura una mejor calidad es el de cuentas totales , con la cual se deben adquirir un total de 250,000 cuentas por imagen ; que por 32 imágenes por ciclo da un total de 8 millones de cuentas por estudio (37). Así mismo, la duración frecuentemente predefinida para un estudio de 32 imágenes/ciclo es de 10 a 15 minutos.

Las aparición de arritmias ventriculares deterioran la calidad del estudio , no permitiendo analizar adecuadamente los hallazgos. Lo mismo sucede ante la presencia de frecuentes extrasístoles ventriculares, si estas representan una proporción mayor del 20%.

En presencia de fibrilación auricular con control de la frecuencia cardíaca se pueden obtener resultados adecuados de la función ventricular (38).

- *Procesamiento.*

Con el fin de analizar la función ventricular, se delimitan de manera manual o automática el VI y el VD, para cada uno de los *frames* adquiridos y se construye y analiza la curva de la evolución temporal de la actividad, denominada *curva de actividad-tiempo (CAT)*, para cada una de las cavidades ventriculares. Dado que el radiofármaco administrado se distribuye uniformemente en la circulación sanguínea, las variaciones en la actividad son proporcionales a las variaciones del volumen. Por lo tanto, la representación gráfica de la actividad contenida en un ventrículo durante el ciclo cardíaco se denomina *curva de volumen ventricular*.

- *Evaluación de la sincronía de contracción ventricular.*

Se han propuesto diversas representaciones paramétricas derivadas del procesamiento digital de las imágenes de VRIE, tales como las imágenes de amplitud y de fase. La imagen de amplitud representa la magnitud de la contracción, mientras que la imagen de fase representa un mapa de la secuencia de contracción ventricular(39); ambas se han utilizado en la práctica clínica para evaluar la sincronía de contracción. El análisis de fase por Fourier (40) el cual está basado en el ajuste al primer armónico de Fourier, ha sido propuesto para la reconstrucción de la imagen de amplitud y de fase.

La imagen de fase de un patrón de contracción normal, está caracterizada por una codificación homogénea de colores tanto en el VI como en el VD (Fig. 13). Por lo tanto, el histograma de fase tiene una distribución de los datos con mínima dispersión alrededor del valor modal. Cuando existe anormalidad en el patrón de contracción, la imagen de fase está caracterizada por una distribución heterogénea de los colores en las cavidades ventriculares, lo que indica que los segmentos se contraen en diferentes tiempos. La distribución de los datos está caracterizada por una elevada dispersión alrededor del valor modal. La imagen de amplitud ilustra poca fuerza de contracción en el VI. Por lo tanto, para el análisis de los patrones de contracción se han utilizado los índices derivados de la distribución estadística de los ángulos de fase, como son: el promedio, la desviación estándar, el valor modal, la kurtosis y el sesgo de dicha distribución (40,41).

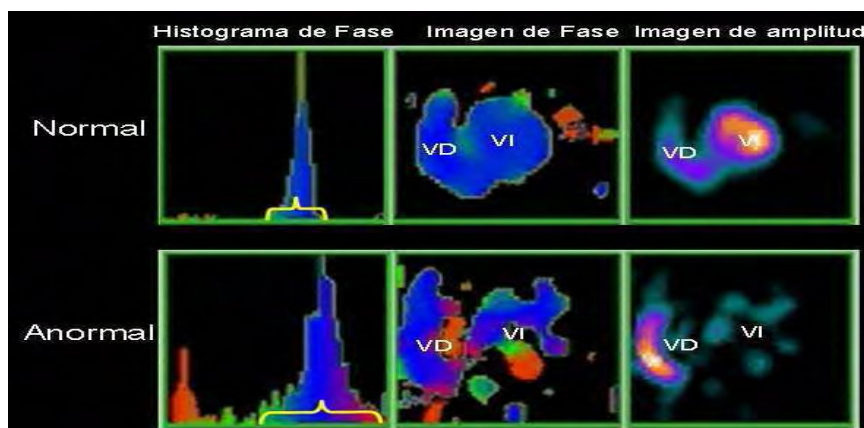


Fig. 13: Imágenes de fase y de amplitud, calculadas por el método de Fourier, para un sujeto con patrón de contracción normal y un sujeto con anomalías en el patrón de contracción. VI= ventrículo izquierdo, VD= ventrículo derecho

El análisis de fase por Fourier se ha utilizado para detectar y localizar anomalías tanto en el sistema de conducción como en los patrones de contracción ventricular.

En un reporte de la Clínica Mayo ⁽⁴²⁾, se considera a la VRIE como una de las modalidades de imagen con el menor costo relativo, entendiéndose por costo relativo que: el riesgo que tiene para el paciente es mínimo, tiene un elevado valor diagnóstico y se necesita poco esfuerzo del médico para la adquisición e interpretación de las imágenes. Además, por medio del procesamiento digital de las imágenes de VRIE es posible evaluar de manera objetiva, y con mayor reproducibilidad que la ecocardiografía, la sincronía de contracción ventricular ^(43, 44).

Por lo tanto, manteniendo estándares de calidad en la adquisición de las imágenes, junto con su alta reproducibilidad y su baja relación costo-beneficio, la VRIE puede ser una técnica de imagen óptima para la evaluación de la FEVI en pacientes con IC, detección de disincronía y seguimiento de pacientes con TRC ⁽⁴⁵⁾.

.Análisis de nuestra experiencia con ventriculografía radiosotópica en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Italiano de La Plata (año 2012)

Se realizó un trabajo observacional que incluyeron 6 pacientes con IC (CFI III-IV NYHA), disfunción severa del VI (FEVI menor a 35% por ecocardiograma) y con TRC. El objetivo fue demostrar la capacidad de la VRIE y el análisis de fase por SPECT gatillado para detectar y cuantificar la desincronización mecánica basal del paciente tanto con el dispositivo de TRC apagado (OFF) y la resincronización con el dispositivo encendido (ON). Además de la sincronización mecánica, el objetivo secundario fue observar la sincronización eléctrica mediante ECG de superficie en la misma situación. También se realizó cuestionario personalizado sobre el status clínico y de la mejoría de los síntomas o no por parte de los pacientes, desde el inicio de TRC.

Este estudio fue realizado en 2 etapas en el mismo día (Fig. 13) . Primero en el modo de estimulación pasiva (TRC OFF) y luego en el modo de estimulación activa (TRC ON) 10 minutos después . Se inyectó tecnecio ^{99m}Tc con una actividad de 700 a 800 MBq , precedida por una inyección de pirofosfato estañoso , para permitir el marcado in vivo de los glóbulos rojos de los pacientes . Se utilizó un equipo de cámara gamma PIKER PRISM 2000 XP con doble detector digital de ángulo fijo y equipado con un colimador de alta resolución para la adquisición de imágenes .

Las imágenes planares (sincronizadas con el ECG) fueron adquiridas en la vista más "óptima" (la mayor separación entre ventrículo derecho e izquierdo) con la vista oblicua anterior izquierda. Las imágenes de fase fueron procesadas usando la primer armónica de Fourier, para desplegar el tiempo de la contracción mecánica para todos los pixels ventriculares de la imagen durante cada ciclo cardíaco . Una escala de color permitió a cada pixel corresponder a un valor de color que refleje su fase. El análisis cuantitativo del VI fue desarrollado en modo histogramas de fase.

Con respecto a los datos analizados , la etiología de las miocardiopatías dilatadas eran isquémicas en el 34% , y no isquémicas en el 66%. La CF (NYHA) CF III-IV estaba presente en el 100% previo a la colocación de la TRC.

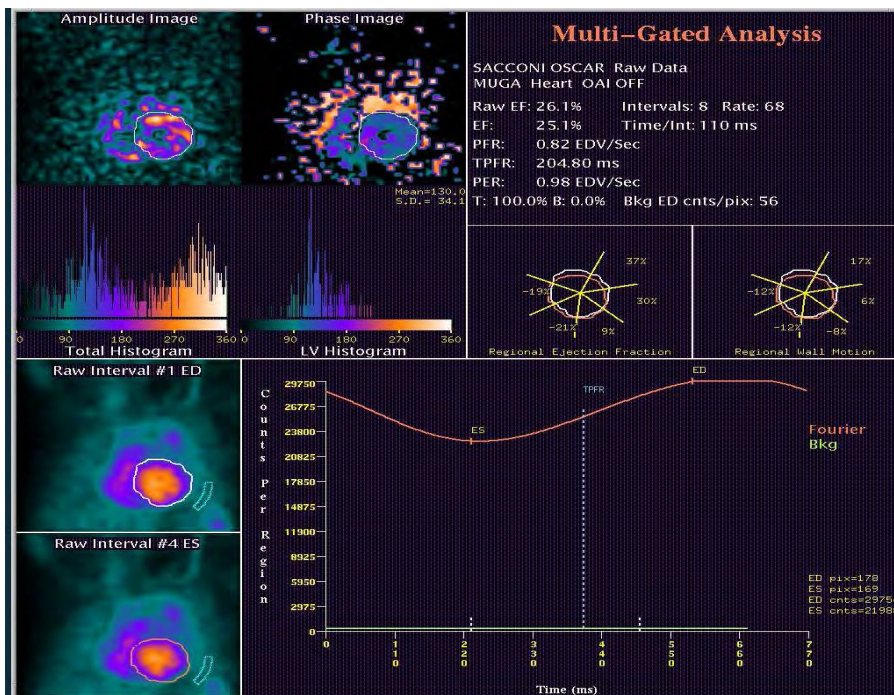


Fig.13. VRIE en un paciente con el dispositivo apagado OFF (*arriba*) donde se ve la dispersión y prendido ON (*abajo*) el estrechamiento de la banda dispersión con el aumento del pico de la misma (kurtosis) y mejoría leve de la fracción de eyección

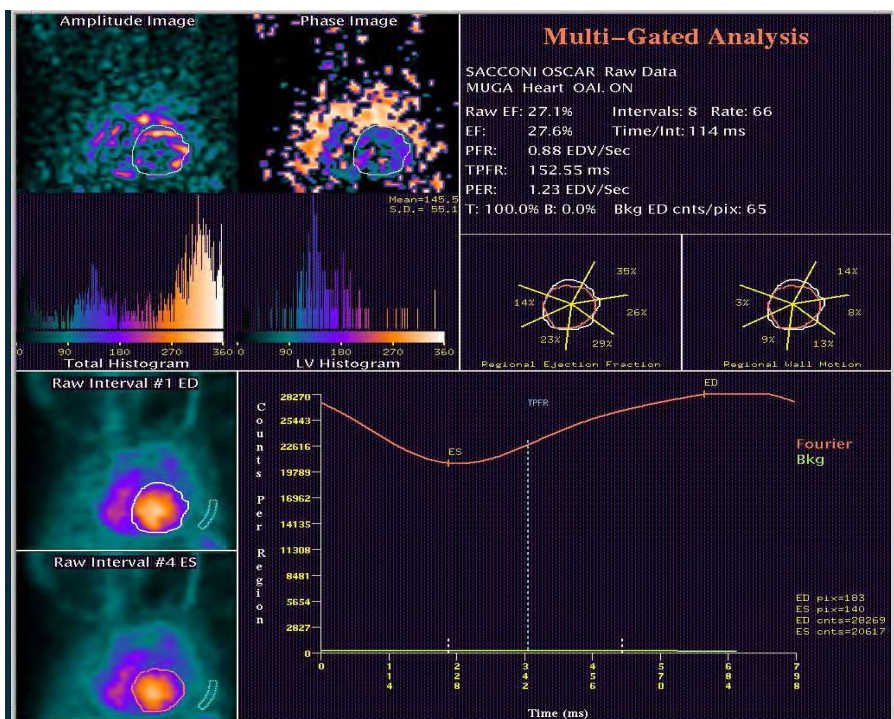
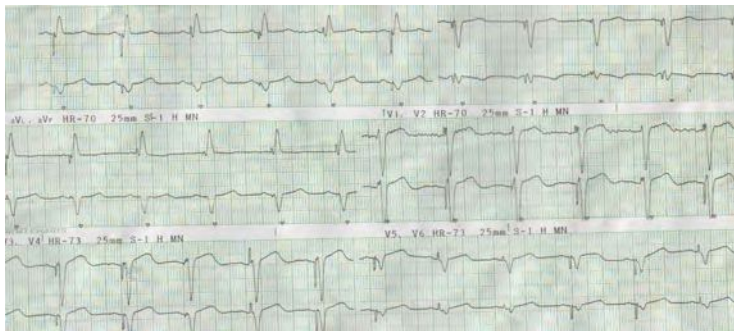




Fig. 14 : ECG de una paciente con Terapia de Resincronización Cardíaca por disfunción ventricular izquierda debido a miocardiopatía no compactada y con presencia de bloqueo de rama izquierda. Con TRC "off" (arriba) presentando QRS de 150 mseg y con TRC "on" (abajo) con QRS de 90 mseg



Con el dispositivo de TRC encendido presentaban CF II el 66% de los pacientes y CF II-III el 34%. El ancho del complejo QRS promedio fue de 170 ± 2 milisegundos, presentando una fracción de eyección de $19.5 \pm 6\%$ con TRC apagada. El ancho del complejo con la TRC en modo encendida fue de 120 ± 1 milisegundos, con una fracción de eyección de $32 \pm 5\%$ (Fig. 7)

Con respecto al análisis de fase, con el dispositivo de TRC apagado, presenta un ancho de banda de $196^\circ \pm 66^\circ$. Con el mismo dispositivo encendido, el ancho de banda era $142.5^\circ \pm 3.5^\circ$. Con el equipo apagado, el desvío estándar (DE) del pico de fase fue $77.5^\circ \pm 66^\circ$, y encendido fue de $78^\circ \pm 32$ (Fig. 15)

En base a estos datos, el ventriculograma y el análisis de fase aportan importante información cuantitativa para evaluar la eficacia de la TRC en pacientes con disincronía del VI.

****Estudio de imagen de perfusión miocárdica (IPM) por emisión gatillada de protón simple por tomografía computada (SPECT gatillado)***

Esta modalidad de estudio de disncronía ventricular por medicina nuclear deriva de la primera armónica de Fourier y las variaciones en la actividad localizadas en la pared del VI (46).

- *IMP y respuesta a TRC*

Una explicación potencial de la falta de respuesta a la TRC es la presencia , extensión y localización de una escara necrótica. Este hecho fue analizado en muchos estudios usando RMC y IPM por SPECT gatillado (47-49) . Los efectos de la escara en región posterolateral en la respuesta a TRC fue estudiada en 40 pacientes con indicación tradicional de TRC. La presencia o ausencia de escara transmural mayor al 50% en la región posterolateral , se va a expresar en el porcentaje de respuesta a TRC (14% vs 81%) (47) .

Los datos obtenidos de la IPM están asociados a la predicción de respuesta a TRC. La extensión de viabilidad a partir de la imagen con SPECT gatillado usando 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucosa está asociado en la mejoría de la FEVI en pacientes que van a recibir TRC , como se vió en un estudio de 60 pacientes. La presencia de viabilidad en más de las 2/3 partes del miocardio tienen una sensibilidad del 74% y una especificidad del 84% para predecir respuesta a TRC (48). De modo similar , estudios de perfusión miocárdica con Talio-201 o Tecnecio-99m fueron implementados para evaluar la respuesta a TRC en 50 pacientes. Los que tenían defectos de perfusión pequeños o ausencia de ellos tienen un 82% de respuesta , mientras que los que tienen ese defecto , presentan una respuesta de tan sólo el 23% (49). Estos estudios indican que los datos de IPM , aún sin demostrar disincronía , pueden ser un factor importante en la predicción de la respuesta a TRC.

- *Método de Análisis de Fase*

El análisis de fase se refiere al tiempo de inicio de contracción y sus variaciones con respecto al ciclo cardíaco , desde 0º a 360º (50).

La información de la distribución del inicio de la contracción es extraída de cada uno de los 8 cortes axiales del eje corto del VI y son sometidos a un análisis de fase de Fourier .

Aplicado al VI , este método mide la homogeneidad de la contracción (sincronía). El histograma de fase normal es estrecho y con un pico alto. También se acompaña con un mapa polar (‘ojo de buey’) generado con el procesamiento 3 D de los segmentos del VI (Fig. 16)

Detallando este proceso , inicialmente se produce una transformación rápida de Fourier monodimensional de los datos obtenidos de cada segmento analizado y su variación con respecto al tiempo. Esto permite calcular la fase de la primer armónica de Fourier . Luego se genera una distribución de fase tridimensional con un rango de 360º representando

toda la duración del intervalo R-R. Una vez obtenida la distribución de fase, ésta es configurada en formato de mapa polar y como histograma de fase

El ancho de banda del histograma de fase representa el rango de fase durante el cual el 95% del VI inicia la contracción. La kurtosis del histograma de fase se refiere al grado en que alcanza el máximo pico (un histograma con un pico alto, tiene alta kurtosis). Cuanto mayor es el DE, mayor es la disincronía.

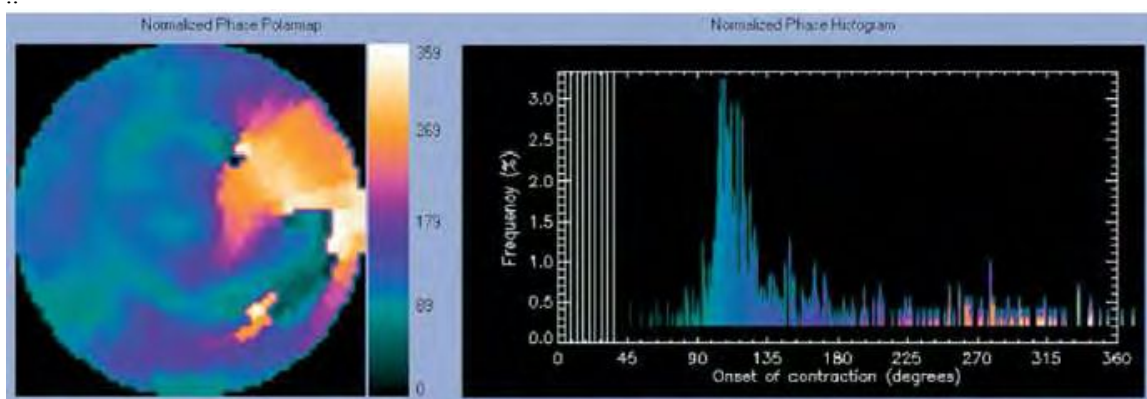


Fig 16. Histograma de fase representativo. El eje X representa el tiempo de 1 ciclo cardíaco (intervalo R-R) en grados. El eje Y representa el porcentaje de miocardio que presenta inicio de de contracción durante cualquier fase en particular del ciclo. El mapa polar en color (ojo de buey) tiene 256 niveles, correspondiendo el nivel mínimo con el negro y el máximo nivel corresponde al blanco

- *Resolución temporal*

La mayoría de los SPECT gatillados son desarrollados a 8 frames por ciclo cardíaco, lo que permite obtener una adecuada calidad de imagen ⁽⁵¹⁾.

- *Reproducibilidad*

Los resultados del estudio PROSPECT ⁽²⁸⁾ llevaron a la necesidad de encontrar un test diagnóstico que brinde reproducibilidad para ser aplicado en la evaluación de disincronía ⁽²⁸⁾. La automatización de la VRIE tiene ventajas inherentes en la reproducibilidad del estudio. Además se ha reportado escasa variabilidad en los resultados de análisis de fase obtenidos inter –intraobservador.

- *Disincronía eléctrica vs disincronía mecánica*

La disincronía eléctrica es definida como una duración del QRS igual o mayor a 120 milisegundos.

En ecocardiografía hay poca correlación entre la disincronía mecánica y la eléctrica. Igualmente la relación entre disincronía eléctrica medida por ECG y la disincronía mecánica medida por SPECT gatillado fue investigada en un estudio de 125 ptes con IC con FEVI menor al 35%, que mostró pobre correlación entre las mismas.(Fig. 17) . Éstos datos refuerzan la hipótesis que la duración del complejo QRS no describe adecuadamente el grado de disincronía mecánica en pacientes con IC y con deterioro de la FEVI (52).

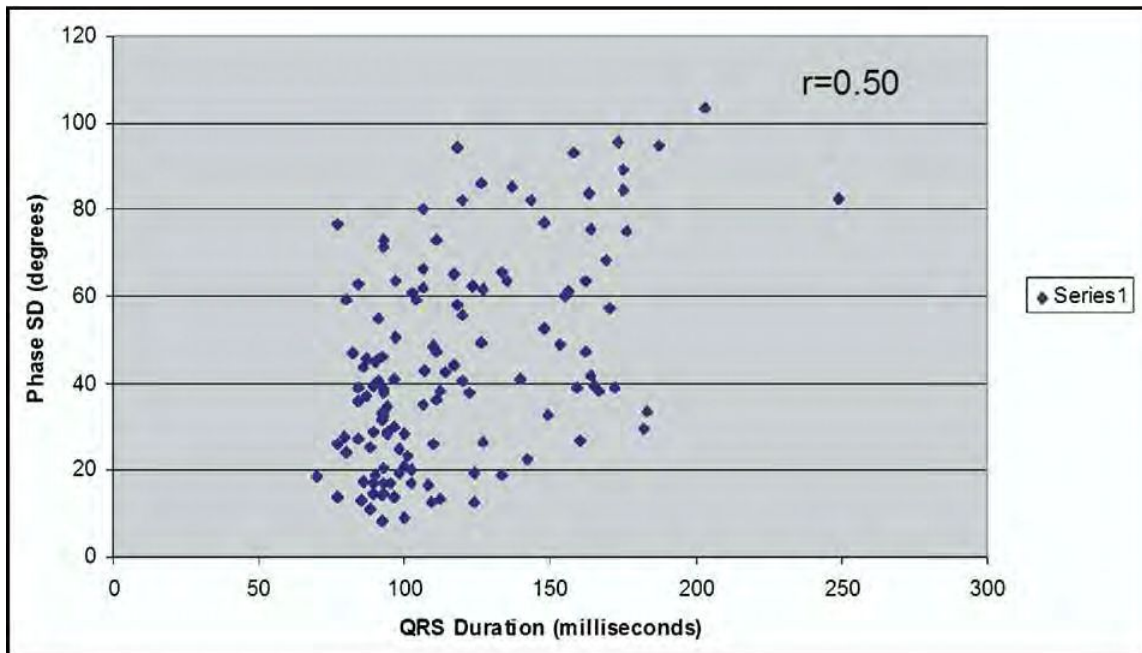


Fig. 17 . Relación entre la disincronía eléctrica , definida por duración del complejo QRS y la disincronía mecánica definida como DS en una serie de 125 pacientes con baja fracción de eyección

- *Análisis de Fase en la cuantificación de disincronía*

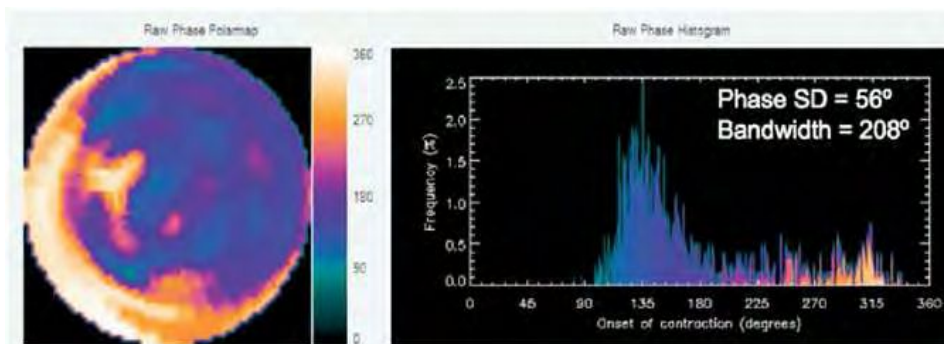
El análisis de fase de la imagen de SPECT gatillado ha sido utilizada para cuantificar la disincrona mecánica (53-55). El análisis de fase fue comparado entre varias cohortes de pacientes en los que se esperaba alto grado de disincronía con respecto a los controles. El DS de fase fue mayor en los pacientes con FEVI menor a 40% (47º vs 15º). Igualmente el DS de fase fue significativamente alto en ptes con FEVI normal pero con evidencia de disincronía eléctrica , incluidos pacientes con BRIHH (28º vs 15º), pacientes con BRDHH (28º vs 15º) y pacientes con ritmo de marcapasos (30º vs 15º) . Por lo tanto el análisis de fase parece tener capacidad para discriminar niveles de disincronía en pacientes en los que se espera alto grados de esta alteración , comparado con controles normales (53) .

Además , la disincronía , cuantificada por análisis de fase , fue comparada con la disincronía medida por DTI , que es el método más popular para realizar estas mediciones. Henneman y col analizaron una cohorte de 75 pacientes con indicación tradicional de TRC , el DE de fase de SPECT gatillado tienen estrecha correlación con DTI con coeficiente de

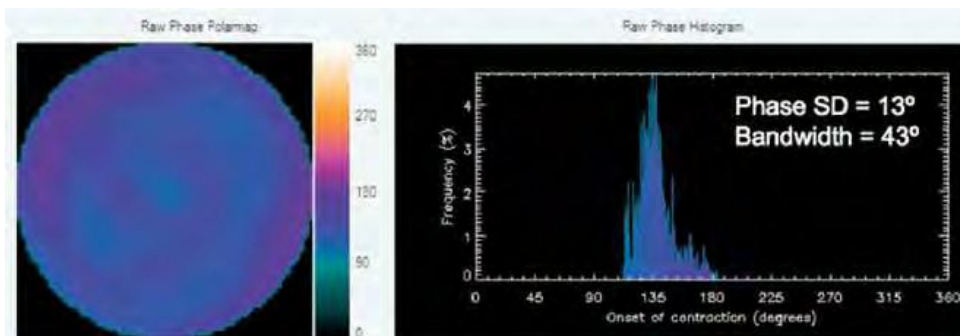
correlación de 0,80 ⁽⁵⁴⁾. También el DE de fase fue comparado con la información disincronía derivada de ecocardiograma 3D con un coeficiente de correlación de 0,74 en 40 pacientes . Esto da aval al rol del análisis de fase con SPECT gatillado en la cuantificación de la disncronía.

- *Análisis de Fase en la predicción de la respuesta a TRC*

Quizás el estudio más importante , hasta el día de la fecha , fue el que muestra la capacidad del análisis de fase por SPECT gatillado para predecir la respuesta a la TRC. Éste fue hecho sobre 42 pacientes con indicación clásica de TRC. El DE de fase fue significativamente mayor en aquellos que respondieron a TRC , que en los que no tuvieron respuesta ($56^{\circ} \pm 19^{\circ}$ vs $37^{\circ} \pm 14^{\circ}$). Se ha demostrado que el valor de 43° tiene una sensibilidad y especificidad de 74% para predecir respuesta a TRC (Fig. 18)⁽⁵⁵⁾.



A. ANÁLISIS DE FASE ANTES DE TRC



B. ANÁLISIS DE FASE DESPUÉS DE TRC

Fig. 18 Ejemplo de histograma de fase en un paciente antes (A) y después (B) de TRC. El DS de fase fue reducido de 56° a 13° .

- *Prevalencia de la disncronía*

La prevalencia de disincronía , definida como DE mayor a 43° , fue evaluado en 99 pacientes con deterioro leve a moderado de la FEVI (35% a 50%), y en 175 pacientes con deterioro severo de FEVI (menor a 35%). La prevalencia de disncronía significativa se

detectó en el 37% de los pacientes con deterioro leve a moderado de la FEVI y en 62% de los pacientes con deterioro severo (56).

Discusión

La medición precisa de la disincronía en pacientes con IC y deterioro moderado a severo de la FEVI es importante, no sólo para obtener beneficio clínico sobre la mortalidad y rehospitalizaciones con la TRC, sino que evitarían colocar un dispositivo que requiere procedimientos invasivos, en pacientes que potencialmente no tendrían respuesta al mismo. Se han reportado 10% de complicaciones agudas con la colocación de TRC en el registro de Medicare durante el año 2003. En el estudio MIRACLE(Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation Implantable Cardioverter-Defibrillator) se registraron 28% de complicaciones agudas relacionadas con la implantación del dispositivo, y 46% de los pacientes presentaron complicaciones a los 6 meses. Aunado a esto, están los costos económicos de la colocación de la TRC y la atención de sus complicaciones(57).

Diversas modalidades de imagen han propuesto técnicas específicas para la evaluación de la sincronía de contracción ventricular; tal es el caso de la ecocardiografía, la cual, mediante la imagen de DTI o el seguimiento de motes (*speckle tracking*) permiten obtener índices que reflejan el grado de deformidad ventricular y analizar los patrones de contracción. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que los índices propuestos para la evaluación de la sincronía de contracción interventricular e intraventricular mediante técnicas ecocardiográficas, necesitan una validación clínica más amplia para tener una sensibilidad aceptable en la identificación de los sujetos que serán beneficiados con una TRC.

Actualmente no existe un consenso de las técnicas ecocardiográficas para evaluar la asincronía y predecir la respuesta a la terapia de resincronización cardíaca, por lo que se necesita mayor investigación y desarrollo con esta modalidad de imagen (58).

La resonancia magnética cardiovascular permite, mediante el seguimiento de marcas específicas (*tagging*), generar mapas de la activación eléctrica y mecánica en las 4 dimensiones para la evaluación de la contracción ventricular. Esta modalidad de imagen ha sugerido nuevos criterios para detectar la presencia de disfunción ventricular y evaluar su progresión y tratamiento. Sin embargo, el procesamiento de las imágenes consume una gran cantidad de tiempo en la práctica clínica rutinaria, además que se encuentra limitada la disponibilidad tanto del equipo, así como de un método completamente automático y accesible. Además, el seguimiento de pacientes con diferentes tipos de marcapasos y/o resincronizadores no es del todo factible debido a las potenciales

consecuencias adversas surgidas del uso de estos dispositivos en un campo magnético, por lo que sólo se recomienda en determinadas circunstancias clínicas (59).

Una de las mayores ventajas de la evaluación de la función ventricular mediante las imágenes de VRIE es su elevada reproducibilidad y su significativo valor diagnóstico, aunado a una mínima relación costo beneficio del estudio.

El procesamiento de la información obtenida con la VRIE ha permitido el análisis cuantitativo de la sincronía de contracción cardíaca de manera semiautomática, siendo sus ventajas su elevada reproducibilidad y su significativo valor diagnóstico, asociado a una mínima relación costo beneficio del estudio.

El uso de IMP por SPECT gatillado ofrece varias ventajas potenciales. Primero, su capacidad de automaticidad inherente en su tecnología permite altos niveles de reproducibilidad. Segundo, cuantifica de manera objetiva y certera la función sistólica del VI. Tercero, permite obtener información tridimensional de la disincronía del VI. El análisis de fase calcula datos de 600 regiones del VI. Esto va en contraste con el DTI, que sólo mide la disincronía de pequeños segmentos de interés en la región basal y media del VI, sin obtener información de la región apical del VI. Así se explica, también, la falta de fuerte correlación entre los datos de disincronía de SPECT gatillado y de la ecocardiografía.

Aún más, no sólo mide el engrosamiento sistólico de la pared del VI, sino que también determina el tamaño y la localización de las regiones con disincronía (5-6).

La IMP por SPECT gatillado tienen, a lo igual que la RMC, la ventaja de detectar escara e isquemia miocárdica, predictores importantes de respuesta a TRC (47-49).

Conclusiones:

El uso Medicina Nuclear para evaluar pacientes con TRC tiene ciertos beneficios potenciales, incluido su automaticidad, reproducibilidad y disponibilidad. Tanto los métodos de VRIE como IMP por SPECT gatillado pueden ser utilizados como una herramienta para analizar el comportamiento dinámico de los ventrículos; como un método de seguimiento, control y estratificación del pronóstico de los sujetos que se encuentren bajo una TRC; y como una herramienta que permita aumentar la sensibilidad en la detección de sujetos que serán beneficiados de un tratamiento que intente compensar los efectos de la insuficiencia cardíaca.

La aplicación directa de los resultados generados por éstos dos métodos de Medicina Nuclear permitirá plantear nuevos esquemas u optimizar las terapias de resincronización cardíaca sea farmacológica o mediante dispositivos implantados quirúrgicamente.

Bibliografía

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, et al; MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853.
2. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003;289:2685–2694.
3. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, et al; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
4. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
5. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, Gorcsan J III, Hayes DL, Kass DA, Knuuti J, et al. Cardiac resynchronization therapy: part 1—issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2153–2167.
6. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C. Results of the Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy (PROSPECT) trial. *J Card Failure* 2007; 13:793.
7. Linde C, Abraham W, Gold M, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1834–43.
8. Moss A, Hall W, Cannom D, Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329.
9. Tang A, Wells G, Talajic M, Arnold M, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2385–95.
10. Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G, Lazarus A, Alonso C, Vandrell MC, et al. Echocardiographic modeling of cardiac dissynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:137-43

11. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1615-22.
12. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Guida P, De Tommasi E, Luzzi G, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:65-9.
13. Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP, Sinha AM, Franke A, Salo R, et al. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:536-45.
14. Kawaguchi M, Murabayashi T, Fetis BJ, Nelson GS, Samejima H, Nevo E, et al. Quantitation of basal dyssynchrony and acute resynchronization from left or biventricular pacing by novel echocontrast variability imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:2052-8.
15. Bax JJ, Molhoek SG, Van Erven L, Voogd PJ, Somer S, Boersma E, et al. Usefulness of myocardial tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular dyssynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2003;91:94-7.
16. Kanzaki H, Jackes D, Elif Sade L, Severyn DA, Schwartzman D, Gorcsan J III, et al. Regional correlation by color-coded tissue Doppler to quantify improvements in mechanical left ventricular synchrony after biventricular pacing therapy. *Am J Cardiol.* 2003;15:752-5.
17. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2004;110:66-73.
18. Bax JJ, Molhoek SG, Van Erven L, Voogd PJ, Somer S, Boersma E, et al. Usefulness of myocardial tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular dyssynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2003;91:94-7.
19. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1834-40.
20. Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart.* 2003;89:54-60.

21. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1834-40.
22. Breithardt OA, Stellbrink Ch, Herbots L, Claus P, Sinha AM, Bijnens B, et al. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:486-94.
23. Notarbartolo D, Merlino J, Smith AL, Delurgio DB, Vera FV, Easley KA, et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2004;94:817-20.
24. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, Jensen HK, Pedersen AK, Kristensen BO, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:723-30.
25. Sun JP, Chinchoy E, Donal E, Popovic ZB, Perlic G, Asher CR, et al. Evaluation of ventricular synchrony using novel Doppler echocardiographic indices in patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiography*. 2004;17:845-50.
26. Gorcasn III J, Kanzaky H, Bazaz R, Dohi K, Schwartzman D. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2004;93:1178-81.
27. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, Gorcasn J III, Hayes DL, Kass DA, Knuuti J, et al. Cardiac resynchronization therapy: part 1—issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2153–2167.
28. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C. Results of the Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy (PROSPECT) trial. *J Card Failure* 2007; 13:793.
29. Chalil S, Stegemann B, Muhyaldeem S, Khadjooi K, Smith R, Jordan P, and Leyva F. Intraventricular dyssynchrony predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy. a study using cardiovascular magnetic resonance tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol*, 50:243–252, 2007.
30. Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP, Zerhouni EA, Parish DM. Human heart: tagging with mr imaging—a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology*, 169:59–63, 1988.
31. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445, e53.
32. Janson AHM, Brake F, van Dantzig JM, et al. The influence of myocardial scar and dyssynchrony on reverse remodelling in CRT. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:483-8.

33. Westenberg JJM, Lamb HJ, Van der Geest RJ, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony in patients with conduction delay and idiopathic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2042-8
34. Bleeker GB, Kaandorp TAM, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:969-76.
35. White JA, Yee R, Yuan X, et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1953-60.
36. Botvinick EH. Scintigraphic blood pool and phase image analysis: The optimal tool for the evaluation of resynchronization therapy. *J Nucl Cardiol* 2003;10:424-8.
37. Hesse B, Lindhardt TB, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bax JJ, Edenbrandt L, Flotats A, Germano G, Stopar T, Franken P, Kelion A, Kjaer A, Le Guludec D, Ljungberg M, Maenhout AF, Marcassa C, Marving J, McKiddie F, Schaefer WM, Stegger L, and Underwood R. *EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function*. European Journal of Medical and Molecular Imaging, 2009.
38. Klocke L and et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of the cardiac radionuclide imaging. *J Am Coll Cardiol*, 23:1–60, 2003.
39. Goris ML. Functional or parametric images. *J Nucl Cardiol*, 23:360, 1982.
40. Botvinick E, Fraix M, Shosa D, and et al. An accurate means of detecting and characterizing abnormal patterns of ventricular activation by phase image analysis. *Am J Cardiol*, 50:289–97, 1982.
41. Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, and et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy. a prognosis study with fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. *J Am Coll Cardiol*, 40:2022–2030, 2002.
42. Rumberger JA, Behrenbeck T, Bell MR, Breen JF, Johnston DL, Himes DL, and Enriquez-Sarano M. Determination of ventricular ejection fraction: A comparison of available imaging methods. *Mayo Clin Proc*, 72:860–870, 1997.
43. Muntinga HJ, Van Den Berg F, Knol HR, Niemeyer MG, Blanksma PK, Louwes H, and Van der Wall E. Normal values and reproducibility of left ventricular filling parameters by radionuclide angiography. *Int J Card Imaging*, 13:165–171, 1997.
44. Toussaint JF, Peix A, Lavergne T, Ponce Vicente F, Froissart M, Alonso C, Kolar P, Le Heuzey JY, Guize L, and Paillard M. Reproducibility of the ventricular synchronization parameters assessed by multiharmonic phase analysis of radionuclide angiography in the normal heart. *Int J Card Imaging*, 18:187–194, 2002.
45. Somsen GA and Verberne HJ and Burri H and Ratib O and Righetti A. Ventricular mechanical dyssynchrony and resynchronization therapy in heart failure: a new indication

for fourier analysis of gated blood-pool radionuclide ventriculography. *Nucl Med Commun*, 27:105–112, 2006.

46. Botvinick EH. Scintigraphic blood pool and phase image analysis: The optimal tool for the evaluation of resynchronisation therapy. *J Nucl Cardiol* 2003;10:424-8.

47. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, De Roos A, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:969–976.

48. Ypenburg C, Schalij M, Bleeker G, Steendijk P, Boersma E, Dibbets- Schneider P, Stokke M, van der Wall E, Bax J. Extent of viability to predict response to cardiac resynchronization therapy in ischemic heart failure patients. *J Nucl Med* 2006;47:1565–1570.

49. Adelstein EC, Saba S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007;153:105–112.

50. Chen J, Garcia EV, Folks RD, Cooke CD, Faber TL, Tauxe EL, Iskandrian AE. Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging: development of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. *J Nucl Cardiol* 2005;12:687–695.

51. Chen J, Faber T, Cooke D, Garcia E. Temporal resolution of multiharmonic phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT studies. *J Nucl Cardiol* 2008;29:374–381.

52. Trimble M, Borges-Neto S, Honneycutt E, Shaw LK, Chen J, Garcia E, Iskandrian A, Velazquez E. Electrical dyssynchrony does not correlate with mechanical dyssynchrony as determined by phase analysis of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2007;14:S79.

53. Trimble M, Borges-Neto S, Smallheiser S, Chen J, Honeycutt EF, Shaw LK, Heo J, Pagnanelli RA, Tauxe EL, Garcia EV, et al. Evaluation of left ventricular mechanical dyssynchrony as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging in patients with left ventricular dysfunction and conduction disturbances. *J Nucl Cardiol* 2007;14:298–307.

54. Henneman MM, Chen J, Ypenburg C, Dibbets P, Bleeker GB, Boersma E, Stokkel MP, van der Wall EE, Garcia EV, Bax JJ. Phase analysis of gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography compared with tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1708–1714.

55. Ajmone Marsan N, Henneman MM, Chen J, Ypenburg C, Dibbets P, Ghio S, Bleeker GB, Stokkel MP, van der Wall EE, Tavazzi L, et al. Left ventricular dyssynchrony assessed by two three-dimensional imaging modalities: phase analysis of gated myocardial perfusion

SPECT and tri-plane tissue Doppler imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:166 - 173.

56. Trimble M, Borges-Neto S, Honeycutt E, Shaw L, Pagnanelli R, Chen J, Iskandrian A, Garcia E, Velazquez E. Evaluation of mechanical dyssynchrony and myocardial perfusion using phase analysis of gated SPECT imaging in patients with left ventricular dysfunction. *J Nuc Cardiol*.

57. Reynolds MR, Cohen DJ, Kugelmass AD, Brown PP, Becker ER, Culler SD, Simon AW. The frequency and incremental cost of major complications among Medicare beneficiaries receiving implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2493–2497.

58. Miyazaki C, Powell BD, Bruce CJ, Espinosa RE, Redfield MM, Miller FA, Hayes DL, Cha YM, and Oh JK. Comparison of echocardiographic dyssynchrony assessment by tissue velocity and strain imaging in subjects with or without systolic dysfunction and with or without left bundle-branch block. *Circulation*, 117:2617–2625, 2008.

59. Nazarian S, Roguin A, Zviman MM, Lardo AC, Dickfeld TL, Calkins H, Weiss R, and et al. Clinical utility and safety of a protocol for noncardiac and cardiac magnetic resonance imaging of patients with permanent pacemakers and implantable cardioverter defibrillators at 1.5 tesla. *Circulation*, 113:969–976, 2006.

